Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Case report Open Access

Un caz atipic de pancreatită acută asociată imunoterapiei

Ioana-Irina Rezuş[1,2], Vasile-Claudiu Mihai[1,2], Ioana Creangă-Murariu[1,3], Mihai Huiban[2], Cătălina Mihai[4,5]
1. "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, 700115 Iași, Romania.
2. Radiology Clinic, "Sf. Spiridon" County Clinical Emergency Hospital, Bulevardul Independenței 1, 700111 Iași, Romania.
3. Regional Institute of Oncology, Iași, Romania
4. Discipline of Gastroenterology, Medical Department I, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, 700115 Iași, Romania.
5. Institute of Gastroenterology and Hepatology, "Sf. Spiridon" County Clinical Emergency Hospital, Bulevardul Independenței 1, 700111 Iași, Romania.

Abstract. An atypical case of acute pancreatitis associated with immunotherapy. Immune checkpoint inhibitor (ICI) therapies, such as Nivolumab and Pembrolizumab, have revolutionized oncological treatments. However, they are associated with numerous adverse effects, especially gastrointestinal, including acute pancreatitis. If not managed appropriately, these can lead to treatment discontinuation. Imaging studies are essential for the correct diagnosis of pancreatic inflammation and for the subsequent approach of the case, as decisions based only on blood tests are not recommended. We present the case of a male patient with a history of treatment-refractory Hodgkin lymphoma, in whom it was decided to initiate immunotherapy with Nivolumab. Ten months after the first administration, he developed a first episode of acute pancreatitis, with a favorable outcome. After another four months, he presented to the emergency department with severe acute pancreatitis, complicated by a pancreatic abscess. Despite all efforts, he quickly developed pulmonary embolism which, associated with a COVID infection, led to his death. In the era of modern molecular drugs, it is important to be aware of their possible side effects and to decide on the management of each case within a multidisciplinary team.

Keywords: acute pancreatitis, immunotherapy, treatment-refractory Hodgkin lymphoma

INTRODUCERE

Limfomul Hodgkin (LH) este o patologie malignă ce afectează predominant bărbații tineri, cu vârste între 20 și 40 de ani.(1) Bilanțul diagnostic include o combinație între prezența simptomelor B (febră, transpirații nocturne, scădere inexplicabilă în greutate) și o multitudine de tehnici imagistice.(2) Diagnosticul este urmat de stadializare, realizată prin clasificarea Ann Arbour.(3) În stadii avansate, tratamentul chimioterapic constă fie în schema ABVD (Doxorubicină, Bleomicină, Vinblastină, Dacarbazină), fie în schema BEACOPP escaladată (Bleomicină, Etoposid, Doxorubicină, Ciclofosfamidă, Vincristină, Procarbazină, Prednison), cu o ușoară superioritate a celei din urmă, însă cu prețul unei toxicități crescute. Tratamentul recidivei este reprezentat de chimioterapie în doze mari, urmată de transplant autolog de ceule stem și de regimul de salvare DHAP (Dexametazonă, Citarabină, Cisplatin) sau Bretuximab vedotin.(4)

Corresponding author. E-mail: Vasile-Claudiu Mihai, mihaivclaudiu@yahoo.com
Received: September 10, 2024; **Accepted:** October 3, 2024; **Published:** December 31, 2024
Citation Rezuș: Ioana-Irina, Mihai V.-Cl., Creangă-Murariu Ioana, Huiban M., Mihai Cătălina. An atypical case of acute pancreatitis associated with immunotherapy [Jurnalul de chirurgie]. 2024; 20(4): 306 - 310, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2024.04.06
Copyright: © 2024: Ioana-Irina Rezuș et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Terapia cu immune checkpoint inhibitors (ICI) este o nouă opțiune de tratament pentru pacienții cu LH și recidive multiple. Anticorpii anti-PD-1 au demonstrat rezultate încurajatoare, cu remisiuni de durată, la un număr mare de cazuri. Până în prezent, există numeroase studii în curs pentru noi molecule ICI, precum Camrelizumab, Pidilizumab sau Toripalimab, a căror eficacitate și siguranță sunt încă în curs de evaluare.(5) Mecanismul acțiunii ICI în LH este explicat de supraexprimarea liganzilor PD-1 și PD-2 pe celulele caracteristice LH.(6) În timp ce acești agenți farmacologici au îmbunătățit supraviețuirea pacienților cu LH, utilizarea acestora este asociată cu apariția unor efecte adverse legate de imunitate (irAE).

Deși rare, irAE pot fi letale. Acestea afectează diferite organe și acoperă un spectru larg, de la leziuni cutanate la toxicitate endocrină.(7) Deși sunt mai puțin frecvente, efecte secundare gastrointestinale (GI) sunt cele mai frecvent implicate în cazul irAE-urilor de grad 3-5. 8) Colita autoimună este printre cele mai frecvente efecte GI, determinând diaree severă și întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, tractul GI superior poate fi și el afectat, ceea ce duce la simptome nespecifice, precum dureri abdominale, greață sau vărsături.(9) Pancreatita acută este un posibil efect secundar, cu puține cazuri citate în literatura de specialitate. Având în vedere cauza lor, tratarea irAE constă în administrarea de corticosteroizi, o perioadă ICI-free până la recuperarea simptomelor și o potențială trecere la Infliximab, în cazurile severe.(10)

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui pacient de sex masculin, în vârstă de 30 de ani, fără antecedente medicale relevante, care s-a prezentat la spital cu febră persistentă, fără o cauză aparentă și pierdere rapidă în greutate. Imagistica CT a identificat multiple leziuni pulmonare bilaterale, dintre care cea mai mare situată la nivelul segmentului anterior al lobului superior stâng, cu invazia pleurei și a bronhiolelor subsegmentare, determinând zone focale de opacități în geam mat, alături de adenopatii supra și subdiafragmatice. Biopsia adenopatiilor și a masei pulmonare a condus la diagnosticul de boală Hodgkin cu celularitate mixtă, IPS 3.

Având în vedere lipsa răspunsului la tratament sub diverse scheme terapeutice (ABVD, BEACOPP și, în final, Brentuximab Vedotin), s-a decis inițierea unei noi linii terapeutice, cu imunoterapie prin Nivolumab (240 mg/zi la fiecare 2 săptămâni). Zece luni mai târziu, pacientul a revenit la spital acuzând dureri abdominale pe fondul enzimelor pancreatice crescute. Evaluarea CT a confirmat suspiciunea de pancreatită acută scor mCTSI 2. S-a decis oprirea temporară a Nivolumabului și tratamentul conservator al pancreatitei. În urma evoluției favorabile, tratamentul ICI a fost reluat și pacientul a atins remisiunea hematologică.

Deși LH a fost stabil sub tratament, pacientul a revenit la serviciul de urgență la 4 luni după prima reacție pancreatică menționată. Imagistica CT a demonstrat o mărire difuză a pancreasului, cu infiltrarea grăsimii adiacente și o colecție extinsă de lichid peripancreatic cu bule de gaz la interior, imagini sugestive pentru un abces pancreatic. (Fig. 1)

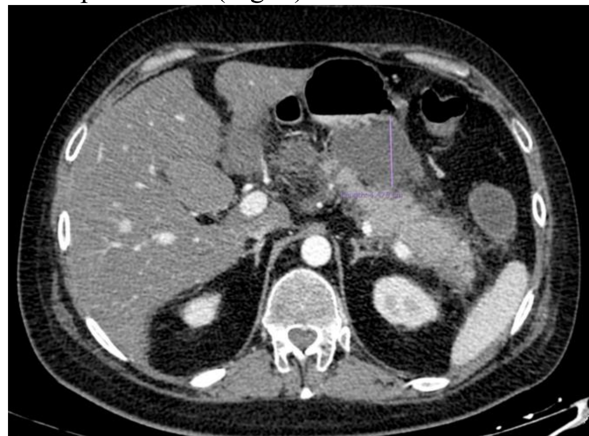


Fig. 1 CT abdominal efectual în departamentul de urgență. Secțiune axială care arată formarea unei colecții retrogastrice, cu dimensiuni de aprox. 8/4.5 cm. Se constată mărirea difuză a pancreasului și infiltrarea grăsimii peripancreatice.

Deși era sub tratamentului antibiotic, starea generală a pacientului s-a agravat, cu febră, dureri abdominale, un sindrom inflamator marcat și creșterea abcesului. Prin urmare, pacientul a fost transferat la secția de chirurgie, unde s-a realizat drenarea laparoscopică a abcesului. Următoarea zi, sub profilaxie antitrombotică, a dezvoltat probleme respiratorii cu evoluție rapidă, cu diagnosticul imagistic de embolie pulmonară. În plus, testul PCR pentru infecția COVID-19 efectuat de rutină a avut rezultat pozitiv. În urma internării în serviciul de terapie intensivă, pacientul a devenit dispneic, tahicardic și instabil hemodinamic. În ciuda tuturor eforturilor de reechilibrare lichiană și a tratamentului maximal cu medicamente inotrope, antiaritmice, antibiotice cu spectru larg, antivirale, anticorpi monoclonali (Tocilizumab), antiinflamatoare și anticoagulante, starea generală a pacientului s-a degradat și acesta a decedat după o zi.

DISCUȚII

Particularitatea cazului provine din evoluția sa fluctuantă. Primul episod de pancreatită acută a putut fi rezolvat eficient, permițând continuarea tratamentului cu ICI și remisia limfomului. Cu toate acestea, a fost urmat de o reacție pancreatică mai severă, complicată cu abces și, în cele din urmă, de embolie pulmonară asociată cu un test COVID pozitiv care a condus la exitus. Există puține cazuri de pancreatită legată de ICI raportate în literatura de specialitate.(11) Simptomatologia de prezentare este similară cu cea a pacientului nostru, cu durere epigastrică, greață, enzime pancreatice crescute, cu debut cuprins între 8 luni și 2 ani de la inițierea ICI. Într-unul din cazurile citate, pancreatita a putut fi tratată conservator, pe când la alți pacienți a fost necesar tratamentul cu micofenolat de mofetil, tacrolimus sau azatioprină, unii dezvoltând insuficiență pancreatică exocrină. În cazul nostru, deși episodul inițial a putut fi tratat, cel de-al doilea, mai sever, a condus la decesul pacientului. Din cunoștințele noastre, acesta este primul caz de pancreatită asociată ICI complicată cu un abces pancreatic prezentat vreodată în literatura de specialitate.

Având în vedere utilizarea în continuă creștere a imunoterapiilor, este esențial să recunoaștem potențialele lor efecte secundare. Studii recente au demonstrat că incidența irAE-urilor este de 10-15% la pacienții tratați cu Nivolumab sau Pembrolizumab în monoterapie, de 20-30% la cei cu Ipilimumab și de 55% pentru combinația de Ipilimumab și Nivolumab.(7) IrAE-urile pot afecta orice organ sau sistem.(8) Mecanismele care stau la baza acestora pot fi explicate de activarea excesivă a limfocitelor T și de raportul crescut al limfocitelor T CD8+/CD4+ în spațiul peritoneal. Aceasta duce la distrugerea celulelor pancreatice și la scăderea funcției pancreatice endocrine și exocrine.(12)

Afectarea tractului GI superior este considerată mai specifică inhibitorilor PD-1, precum Nivolumab, tratamentul urmat de pacientul nostru.(13) Chiar dacă rar, pancreasul poate fi ținta irAE-urilor, disfuncția endocrină prezentându-se ca diabet autoimun.(14) Cu toate acestea, în literatură au fost citate cazuri de insuficiență exocrină și pancreatită acută post-tratament cu ICI.(15) Leziunea pancreatică indusă de ICI (ICIPI) este un proces neobișnuit mediat ce limfocitele T, care pare să apară în mai puțin de 5% din pacienții sub tratament cu ICI.(16) ICIPI nu are o simptomatologie particulară, prezentarea sa variind de la creșterea asimptomatică a enzimelor pancreatice la pancreatita acută de grad înalt, care se manifestă prin dureri abdominale severe. Este clasificată pe o scară de la I la V, gradul I având un nivel de amilază sau lipază până în 1,5 ori limita superioară a normalului, gradul II > 1,5-2 ori limita superioară a normalului, gradul III > 2-5 ori limita superioară a normalului, gradul IV > 5 ori limita superioară a normalului, gradul V ducând la deces. (17)

Tratamentul ICI este de obicei asociat cu amilaze și lipaze crescute. Din acest motiv, în absența simptomelor, aceste modificări biologice rămân neclare, iar întreruperea tratamentului doar pe baza enzimelor elevate nu este recomandată. Prin urmare, se impune o confirmare imagistică a diagnosticului. Au fost identificate două modele radiologice de pancreatită acută asociată ICI: unul mai frecvent, asemănător pancreatitei interstițiale acute, și altul asemănător cu pancreatita autoimună. Ecografia abdominală evidențiază un pancreas mărit, cu ecogenitate parenchimatoasă neuniformă. Examinarea CT arată infiltrarea grăsimii peripancreatice, iar imagistica prin rezonanță magnetică prezintă o restricție a semnalului pe imaginile ponderate în secvențele de difuzie și o intensificare a contrastului în faza tardivă după administrarea de Gadolinium. Suplimentar, analiza atentă a imaginilor trebuie să se concentreze asupra diagnosticului diferențial cu eventuale metastaze pancreatice.(7) Un potențial ajutor în monitorizarea pacienților ar putea fi dezvoltarea de scoruri de prognostic bazate pe rezultatele CT, așa cum se întamplă în diverse alte afecțiuni pancreatice.(18)

Managementul pancreatitei asociate ICI depinde de severitatea acesteia. Pentru episoadele moderate, NCCN recomandă întreruperea temporară a ICI și o cură de metilprednisolon sau prednison 0,5-1 mg/kgc/zi. În cazul pancreatitei severe, tratamentul constă în întreruperea completă a ICI și corticosteroizi în doză de 1-2 mg/kgc/zi.(7) După prima reacție pancreatică, pacientul nostru și-a putut continua tratamentul cu Nivolumab. Cu toate acestea, al doilea episod a fost mai sever și nu a permis continuarea ICI.

În contextul unui sistem imunitar fragil, infecția SARS-COV2 este cunoscută ca fiind letală/ Internarea în terapie intensivă este frecventă în rândul pacienților cu răspunsuri inflamatorii aberante, starea de imunosupresie agravând evoluția.(19) În cazul nostru, starea pacientului s-a degradat rapid, acesta nerăspunzând la tratament din cauza istoricului bogat de tulburări ale sistemului imunitar.

CONCLUZII

Întrucât terapiile oncologice avansează rapid, este foarte important ca medicii să cunoască și să identifice irAE cât mai devreme posibil, pentru a le putea trata în consecință.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

REFERINȚE

1. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
3. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2015;90(11):1574-83.
4. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(3):284-92.
5. Volovat SR, Ursulescu CL, Moisii LG, Volovat C, Boboc D, Scripcariu D, et al. The Landscape of Nanovectors for Modulation in Cancer Immunotherapy. Pharmaceutics. 2022;14(2).
6. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. N Engl J Med. 2016;375(18):1767-78.
7. Nakano R, Shiomi H, Fujiwara A, Yoshihara K, Yoshioka R, Kawata S, et al. Clinical Characteristics of ICI-Related

Pancreatitis and Cholangitis Including Radiographic and Endoscopic Findings. Healthcare (Basel). 2022;10(5).
8. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016;54:139-48.
9. Dougan M. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immunotherapy: Current Management and Future Perspectives. Curr Gastroenterol Rep. 2020;22(4):15.
10. Cappello G, Molea F, Campanella D, Galioto F, Russo F, Regge D. Gastrointestinal adverse events of immunotherapy. BJR Open. 2021;3(1):20210027.
11. Kramer S, van Hee K, Blokzijl H, van der Heide F, Visschedijk MC. Immune Checkpoint Inhibitor-related Pancreatitis: A Case Series, Review of the Literature and an Expert Opinion. J Immunother. 2023;46(7):271-5.
12. Fang W, Gao Y, Shi X, Zhang X, Zhou S, Zhu H, et al. Immune checkpoint inhibitors-related pancreatitis with fulminant type 1 diabetes mellitus: case report and literature review. Front Immunol. 2023;14:1243773.
13. Alhatem A, Patel K, Eriksen B, Bukhari S, Liu C. Nivolumab-Induced Concomitant Severe Upper and Lower Gastrointestinal Immune-Related Adverse Effects. ACG Case Rep J. 2019;6(11):e00249.
14. Zhang AL, Wang F, Chang LS, McDonnell ME, Min L. Coexistence of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Autoimmune Diabetes and Pancreatitis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:620522.
15. Sweep B, Wilgenhof S, Anten S. Nivolumab-Induced Exocrine Pancreatic Insufficiency. Case Rep Oncol. 2021;14(3):1627-31.
16. Porcu M, Solinas C, Migali C, Battaglia A, Schena M, Mannelli L, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Pancreatic Injury: Imaging Findings and Literature Review. Target Oncol. 2020;15(1):25-35.
17. Liu Y, Zhang H, Zhou L, Li W, Yang L, Li W, et al. Immunotherapy-Associated Pancreatic Adverse Events: Current Understanding of Their Mechanism, Diagnosis, and Management. Front Oncol. 2021;11:627612.
18. Savin ML, Mihai F, Gheorghe L, Lupascu Ursulescu C, Negru D, Trofin AM, et al. Proposal of a Preoperative CT-Based Score to Predict the Risk of Clinically Relevant Pancreatic Fistula after Cephalic Pancreatoduodenectomy. Medicina (Kaunas). 2021;57(7).
19. Timpau AS, Miftode RS, Costache, II, Petris AO, Miftode IL, Gheorghe L, et al. An Overview of the Impact of Bacterial Infections and the Associated Mortality Predictors in Patients with COVID-19 Admitted to a Tertiary Center from Eastern Europe. Antibiotics (Basel). 2023;12(1).